



REC'D 07 APR 2003

WIPO

PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
Invenzione Industriale

N. MI2002 A 000415

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



11 FEB. 2003

Roma, li

IL DIRIGENTE

Elena Marinelli

Sig.ra E. MARINELLI

BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione CHEMI S.p.A. codice 00148870603
 Residenza CINISELLO BALSAMO (MI)
 2) Denominazione _____ codice _____
 Residenza _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr.ssa Gemma Gervasi Ed altri cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.
 via C.so di Porta Vittoria n. 9 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) Q07B gruppo/sottogruppo 9/16568

Catalizzatori metallici per reazioni chemo-, regio- e stereo-selettive e relativi precursori

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) SANNICOLA' Francesco 3) BENINCORI Tiziana
 2) PICCOLO Oreste 4) SADA Mara

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) nessuna _____
 2) _____

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 12 PROV n. pag. 138 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio (esemplare)
 Doc. 2) 10 PROV n. tav. 1 disegno (obbligatorio se citato in descrizione (esemplare)
 Doc. 3) 11 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
 Doc. 4) 10 RIS designazione inventore
 Doc. 5) 10 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
 Doc. 6) 10 RIS autorizzazione o atto di cessione
 Doc. 7) 10 nominativo completo del richiedente

B) attestati di versamento, totale lire Euro Duecentonovantuno,80.=

obbligatorio

COMPILATO IL 01/03/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Gemma GervasiCONTINUA SI/NO SIDEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANOMILANO15
codice 151

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 000415

Reg. A.

L'anno DUEMILADUEUNOdel mese di MARZO

Il(I) richiedente(i) sopradenotato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto.

01 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

3207PTIT

FOGLIO AGGIUNTIVO n. 02

di totali 02

DOMANDA N. MI2002A 000415

REG. A

AGGIUNTA MODULO A

A. RICHIEDENTE (I)

N.G.

<input type="checkbox"/>	Denominazione		codice	
<input type="checkbox"/>	Residenza			
<input type="checkbox"/>	Denominazione		codice	
<input type="checkbox"/>	Residenza			
<input type="checkbox"/>	Denominazione		codice	
<input type="checkbox"/>	Residenza			
<input type="checkbox"/>	Denominazione		codice	
<input type="checkbox"/>	Residenza			
<input type="checkbox"/>	Denominazione		codice	
<input type="checkbox"/>	Residenza			
<input type="checkbox"/>	Denominazione		codice	
<input type="checkbox"/>	Residenza			

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome	cognome nome
05 VERRAZZANI Alessandra	
06 TOLLIS Simona	
07 ULLUCCI Elio	
08 DE FERRA Lorenzo	

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data	N° Protocollo

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Gemma Gervasi

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO CENTRALE BREVETTI

3207PTIT
RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE
MI2002A 000415
NUMERO DOMANDA _____ REG. A _____
NUMERO BREVETTO _____ DATA DI DEPOSITO _____
DATA DI RILASCIO _____

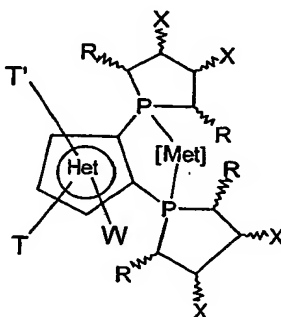
PROSPETTO A

D. TITOLO

Catalizzatori metallici per reazioni chemo-, regio- e stereo-selettive e relativi precursori

L. RIASSUNTO

Catalizzatori metallici di formula generale (I) e loro precursori, adatti per reazioni chemo- regio- e stereo-selettive, derivati da orto-bis(1-fosfolanil)-eteroareni. I nuovi catalizzatori sono caratterizzati dalla presenza di due anelli fosfolanici omomorfi posti nelle posizioni adiacenti di un eterociclo pentatomico aromatico.



(I)

M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Catalizzatori metallici per reazioni chemo-, regio- e stereo-selettive e relativi precursori"

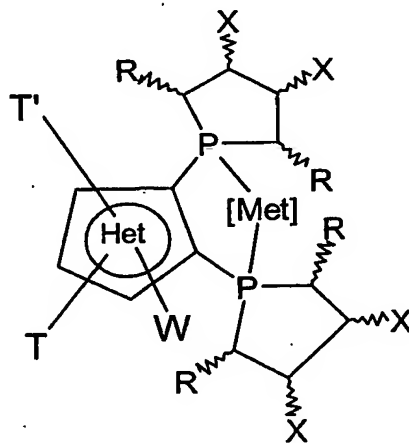
A nome di: CHEMI S.p.A.

Con sede in: CINISELLO BALSAMO (MI)

Inventori designati: SANNICOLO' Francesco, PICCOLO Oreste,
BENINCORI Tiziana, SADA Mara, VERRAZZANI Alessandra, TOLLIS
Simona, ULLUCCI Elio, DE FERRA Lorenzo

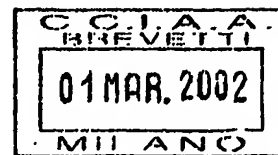
CAMPO DELL'INVENZIONE

L'invenzione si riferisce a nuovi catalizzatori metallici e ai loro precursori, caratterizzati dalla presenza di ort-bis(1-fosfolanil)eteroareni, di formula generale (I), adatti per reazioni chemo- regio- e stereo-selettive.



(I)

MI 2002 A 0 0 0 4 1 5



dove:

[Met] è un metallo scelto tra quelli del gruppo Ru, Rh, Ir, Pt, Pd, Ni, Re,

Cu avente stato di ossidazione n, dove n è 0, +1, + 2 o +3, e contenente eventuali co-legandi ancillari per completare il suo stato di valenza;



rappresenta un eterociclo pentatomico aromatico, contenente almeno un eteroatomo scelto tra ossigeno, zolfo e azoto;

T e T' uguali o diversi tra loro sono scelti tra idrogeno, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, idrossialchile, alcossialchile, fenile, alchilfenile, naftile, alcossifenile, dialchilamminofenile, carbossifenile, carbalcossifenile, ovvero T e T' presi insieme costituiscono un anello carbociclico aromatico eventualmente sostituito da uno o più gruppi alchile, idrossi, alcossi, dialchilammino, carbossi, carbalcossi o solfonico;

W è un sostituyente presente solo quando l'eteroatomo è azoto ed è scelto tra H, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, alcossialchile, fenile, alchilfenile, naftile, alcossifenile, dialchilamminofenile, carbossifenile, carbalcossifenile;

R è scelto tra idrogeno, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, idrossialchile, alcossialchile, fenile, alchilfenile;

X è scelto tra H, alchile C1-C10 lineare, ciclico o ramificato, idrossi, alcossi, benzilossi, acilossi, O-tetraidropiranile, O-tetraidrofuranile, ovvero dove i due sostituenti X presi insieme a m atomi di carbonio ad essi legati, con m = 1, 2 o 3, formano un anello carbociclico a complessivi 5-7 atomi o un anello eterociclico saturo a 5-7 atomi.

Nel caso di atomi di carbonio stereogenici presenti nell'anello

fosfolanico, nella formula generale (I) sono da intendere inclusi i prodotti meso, i prodotti racemi ed i prodotti enantiomericamente arricchiti, con la limitazione, nel caso di prodotti otticamente attivi, che:

- a) gli atomi di carbonio nelle posizioni 2' e 5' degli anelli fosfolanici possiedano la medesima configurazione assoluta tra di loro;
- b) gli atomi di carbonio nelle posizioni 3' e 4' degli anelli fosfolanici possiedano la medesima configurazione assoluta tra di loro;

Tali catalizzatori metallici risultano utili in reazioni chemo- regio- e stereoselettive di idrogenazione, riduzione, isomerizzazione e in reazioni di formazione di legami C-C. In particolare, per quanto riguarda le reazioni di sintesi asimmetrica, i nuovi catalizzatori si mostrano particolarmente utili ed efficienti in reazioni enantioselettive di idrogenazione di gruppi C=C, C=O, C=N, di isomerizzazione di enammine, di formazione di legami C-C, quali ad es. la reazione di Heck, la reazione di Diels-Alder, la sostituzione alillica e la condensazione aldolica.

STATO DELLA TECNICA

Un gran numero di legandi fosfinici chelanti è stato preparato negli ultimi 30 anni e descritto in letteratura brevettuale ed in pubblicazioni scientifiche, come componente fondamentale di complessi metallici, utili quali catalizzatori per reazioni chemo-, regio- ed enantioselettive. [cfr. ad esempio H.Brunner, W.Zettlmeier "Handbook of enantioselective catalysis", VCH, (1993) o I. Ojima ed., "Catalytic Asymmetric Synthesis", Wiley, (2000)]. È tuttavia comunemente ed universalmente accettato il concetto che non esiste un catalizzatore, e quindi un legando, adatto per

ogni reazione e per ogni substrato. Rimane pertanto sempre sentita l'esigenza, in particolare per applicazioni di interesse industriale, di individuare nuovi catalizzatori adatti sia per reazioni non precedentemente conosciute sia per migliorare i risultati di reazioni esistenti.

In particolare il disegno moderno di nuovi catalizzatori dotati di alte capacità di stereoselezione tende, più che alla realizzazione di un singolo catalizzatore anche molto efficiente, alla individuazione di una classe modulare di catalizzatori, dotata cioè di una architettura di base modificabile, sia nelle proprietà steriche, sia in quelle elettroniche a seconda delle esigenze imposte dalla reazione e dal substrato.

Il primo di questi due parametri gioca un ruolo dominante nel regolare le capacità di stereoselezione del catalizzatore, mentre il secondo ha influenza decisiva sulla cinetica del processo catalitico.

Le pubblicazioni ed i brevetti di catalizzatori contenenti legandi fosfinici a struttura fosfolanica, quali ad es. US 5171892, US 5329015, US 6043396, WO 99/24444, WO 00/11008, hanno dimostrato l'utilità di tale substruttura contenente un fosfaciclo. Tuttavia, il limite di questi sistemi è la difficoltà di modulare le proprietà steriche ed elettroniche dal momento che ciò che congiunge i due sistemi fosfolanici ("linker") è un carbociclo aromatico, una catena alchilica o un sistema ferrocenico. Di conseguenza il "linker" non solo impone ed impartisce gran parte delle caratteristiche di angolo di legame con il metallo ("bite angle") ma contribuisce in maniera rilevante alla determinazione delle sue proprietà elettroniche. Un ulteriore limite è dato dal fatto che si possono avere



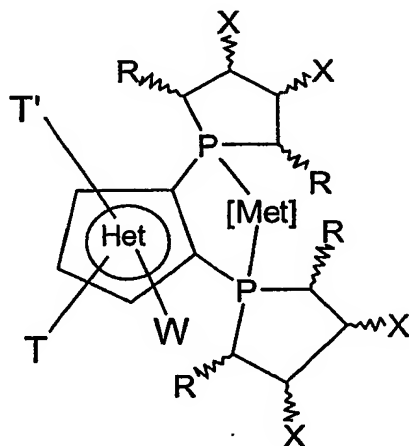
sistemi dove i due atomi di fosforo sono omotopici (legandi a simmetria C_2), mentre è noto che in alcune reazioni risultano più efficienti catalizzatori metallici derivanti da legandi a simmetria C_1 [I. Ojima ed., "Catalytic Asymmetric Synthesis", Wiley, (2000)]. I precedenti inventori, secondo gli autori della presente domanda, hanno apparentemente sottovalutato l'importanza del "linker", anche se, di fatto, i risultati osservati in numerose e diverse reazioni e su substrati aventi caratteristiche steriche ed elettroniche diverse dimostrano il ruolo significativo giocato dall'angolo di legame con il metallo e dalla flessibilità strutturale del sistema catalitico, sostanzialmente imputabile proprio a ciò che congiunge i due sistemi fosfolanici.

Recentemente la Richiedente ha affrontato un dettagliato studio teorico e sperimentale dimostrando in brevetti e pubblicazioni come sia possibile ottenere una modulazione sterica ed elettronica fine, necessaria per l'ottimizzazione di reazioni chemo, regio- e stereoselettive. Ad es. nella domanda di brevetto WO99/52915 erano rivendicati nuovi legandi a simmetria C_1 contenenti anelli fosfolanici come substrutture ed i corrispondenti catalizzatori metallici. Un limite di questa invenzione è tuttavia data dal fatto che i fosfacicli illustrati risultano intervallati da 4 atomi di carbonio, con la conseguente impossibilità di ottenere "bite angles" (P-Metallo-P), calcolati mediante computer modelling, inferiori a 90° . Inoltre in tali sistemi è presente una ulteriore fonte di stereogenicità, data dal sistema atropoisomerico che non necessariamente ha lo stesso tipo di induzione asimmetrica promosso dai sistemi fosfolanici; si possono avere cioè casi dove la stereogenicità atropoisomerica e quella

dell'anello fosfaciclico vanno nella stessa direzione ("matched stereoselectivity induction"), ma anche casi dove gli effetti possono andare in direzione opposta, con decremento complessivo della induzione asimmetrica ("mismatched stereoselectivity induction"). Proseguendo nella ricerca di nuovi, più semplici ed efficaci sistemi catalitici a simmetria C_2 e C_1 , la Richiedente ha trovato i catalizzatori della presente invenzione che, rispetto ai sistemi già noti, meglio si adattano alle necessità strutturali ed elettroniche dei reattivi e del tipo di reazioni, permettendo di superare i limiti dei preesistenti sistemi catalitici. Di conseguenza, il miglioramento ottenibile in termini di produttività, regio-, chemo- e stereo-selettività ne permette una più ampia applicazione industriale.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione sono nuovi complessi metallici e loro precursori, caratterizzati dalla presenza di orto-bis(1-fosfolanil)eteroareni, di formula generale (I), adatti per reazioni chemo-regio- e stereo-selettive,



(I)

dove:

[Met] è un metallo scelto tra quelli del gruppo Ru, Rh, Ir, Pt, Pd, Ni, Re, Cu avente stato di ossidazione n, dove n è 0, +1, + 2 o +3, e contenente eventuali co-legandi ancillari per completare il suo stato di valenza;



rappresenta un eterociclo pentatomico aromatico, contenente almeno un eteroatomo scelto tra ossigeno, zolfo e azoto;

T e T' uguali o diversi tra loro sono scelti tra idrogeno, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, idrossialchile, alcossialchile, fenile, alchilfenile, naftile, alcossifenile, dialchilamminofenile, carbossifenile, carbalcossifenile, ovvero T e T' presi insieme costituiscono un anello carbociclico aromatico eventualmente sostituito da uno o più gruppi alchile, idrossi, alcossi, dialchilammino, carbossi, carbalcossi o solfonico;

W è un sostituyente presente solo quando l'eteroatomo è azoto ed è scelto tra H, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, alcossialchile, fenile, alchilfenile, naftile, alcossifenile, dialchilamminofenile, carbossifenile, carbalcossifenile;

R è scelto tra idrogeno, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, idrossialchile, alcossialchile, fenile, alchilfenile;

X è scelto tra H, alchile C1-C10 lineare, ciclico o ramificato, idrossi, alcossi, benzilossi, acilossi, O-tetraidropiranile, O-tetraidrofuranile, ovvero dove i due sostituenti X presi insieme a m atomi di carbonio ad essi legati, con $m = 1, 2 \text{ o } 3$, formano un anello carbociclico a

complessivi 5-7 atomi o un anello eterociclico saturo a 5-7 atomi.

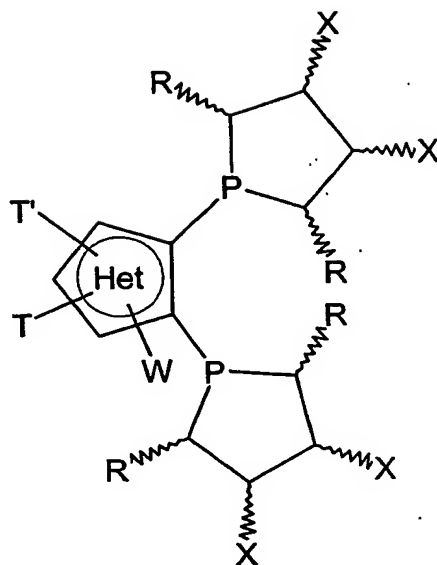
Nel caso di atomi di carbonio stereogenici presenti nell'anello fosfolanico, nella formula generale (I) sono da intendere inclusi i prodotti meso, i prodotti racemi ed i prodotti enantiomericamente arricchiti, con la limitazione, nel caso di prodotti otticamente attivi, che:

- a) gli atomi di carbonio nelle posizioni 2' e 5' degli anelli fosfolanici possiedano la medesima configurazione assoluta tra di loro;
- b) gli atomi di carbonio nelle posizioni 3' e 4' degli anelli fosfolanici possiedano la medesima configurazione assoluta tra di loro;

Tali catalizzatori metallici risultano utili in reazioni chemo- regio- e stereoselettive di idrogenazione, riduzione, isomerizzazione e in reazioni di formazione di legami C-C. In particolare, per quanto riguarda le reazioni di sintesi asimmetrica, i nuovi catalizzatori si mostrano particolarmente utili ed efficienti in reazioni enantioselettive di idrogenazione di gruppi C=C, C=O, C=N, di isomerizzazione di enammine, di formazione di legami C-C, quali ad es. la reazione di Heck, la reazione di Diels-Alder, la sostituzione alillica e la condensazione alcolica.

I catalizzatori oggetto della presente invenzione si preparano a partire dai legandi fosfolanici di formula (IA)





(IA)

in cui T, T', W, X ed R hanno i significati suddetti.

Tali legandi, a causa della presenza del "linker" eteroaromatico, hanno proprietà elettroniche differenti da quelle dei corrispondenti legandi con "linker" carbociclico. Inoltre, in funzione della posizione relativa degli atomi di fosforo rispetto all'eteroatomo presente nel "linker", le densità elettroniche dei due atomi di fosforo possono essere tra loro differenziate.

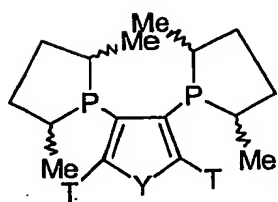
Anche le proprietà steriche di questi legandi variano in funzione dei sostituenti T, T' e W.

È possibile quindi realizzare con questi legandi dei catalizzatori che meglio si adattano alle esigenze dei reattivi e alla tipologia delle reazioni, ottenendo in definitiva una migliorata attività catalitica come dimostrato da misure cinetiche.

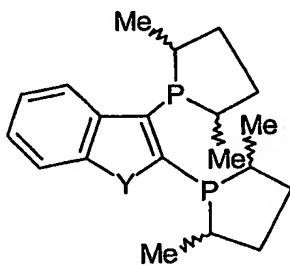
A puro titolo esemplificativo, si indicano qui di seguito le caratteristiche di alcune classi di catalizzatori metallici contenenti i legandi di struttura (II)-

(IV), dove Y è scelto tra O, S e N(W), T e W sono scelti tra idrogeno e metile e dove gli atomi di carbonio in posizione 2' e 5' degli anelli fosfolanici hanno tra di loro uguale configurazione assoluta:

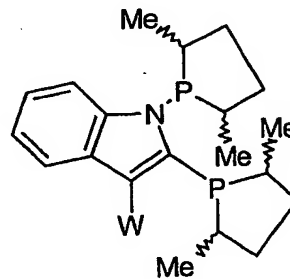
- a) i catalizzatori contenenti i legandi dove T ovvero W è metile hanno ingombro sterico diverso da quelli contenenti legandi dove T ovvero W è idrogeno;
- b) gli atomi di fosforo dei legandi (II), in dipendenza della differente disponibilità elettronica impartita dall'eterociclo, quando è presente un atomo di ossigeno, zolfo oppure azoto, hanno caratteristiche elettroniche differenti tra loro, che si riflettono sulle caratteristiche dei catalizzatori che li contengono;
- c) i legandi (III) contengono due atomi di fosforo aventi differente disponibilità elettronica;
- d) i legandi (IV) offrono un' ulteriore possibilità di differenziare le caratteristiche steriche ed elettroniche degli atomi di fosforo.



(II)



(III)



(IV)

Tali proprietà, (a-d), erano difficilmente realizzabili o addirittura irrealizzabili nei catalizzatori contenenti il sistema fosfaciclico finora noti

e permettono di superare le precedenti limitazioni.

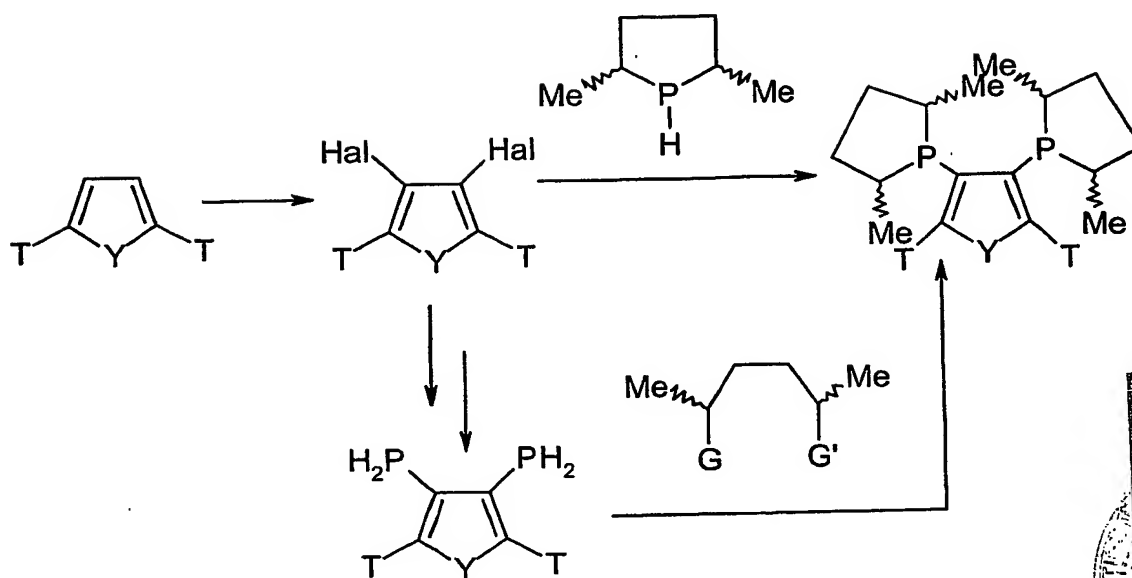
La sintesi dei nuovi legandi (IA) utilizza schemi di reazione di per sé noti [cfr., ad es. H.Brunner et al., J.Organomet.Chem. 328, 71(1987), M.J.Burk, J.Am.Chem.Soc., 113,8518 (1991), M.J. Burk et al., Organometallics 9, 2653 (1990), M.J.Burk, J.Am.Chem.Soc., 115,10125 (1993), J.Holz et al. J.Org.Chem., 63, 8031 (1998), Y.-Y. Yan e T.V. RajanBabu, J.Org.Chem., 65, 900 (2000)]. Ad esempio, a titolo puramente esemplificativo, alcuni di questi legandi possono essere preparati secondo gli Schemi 1 e 1' (in entrambi gli Schemi, Hal è un atomo di alogeno e G e G' sono un gruppo mesilato, tosilato o, presi insieme, rappresentano il gruppo O-SO₂-O).

In particolare la prima reazione di entrambi gli Schemi è una alogenazione dell'anello etroaromatico rispettivamente nelle posizioni 3 e 4 ovvero 2 e 3. Successivamente il dialogeno eteroarene può essere fatto reagire con un fosfolano in presenza di catalizzatori a base di palladio per ottenere il prodotto desiderato.

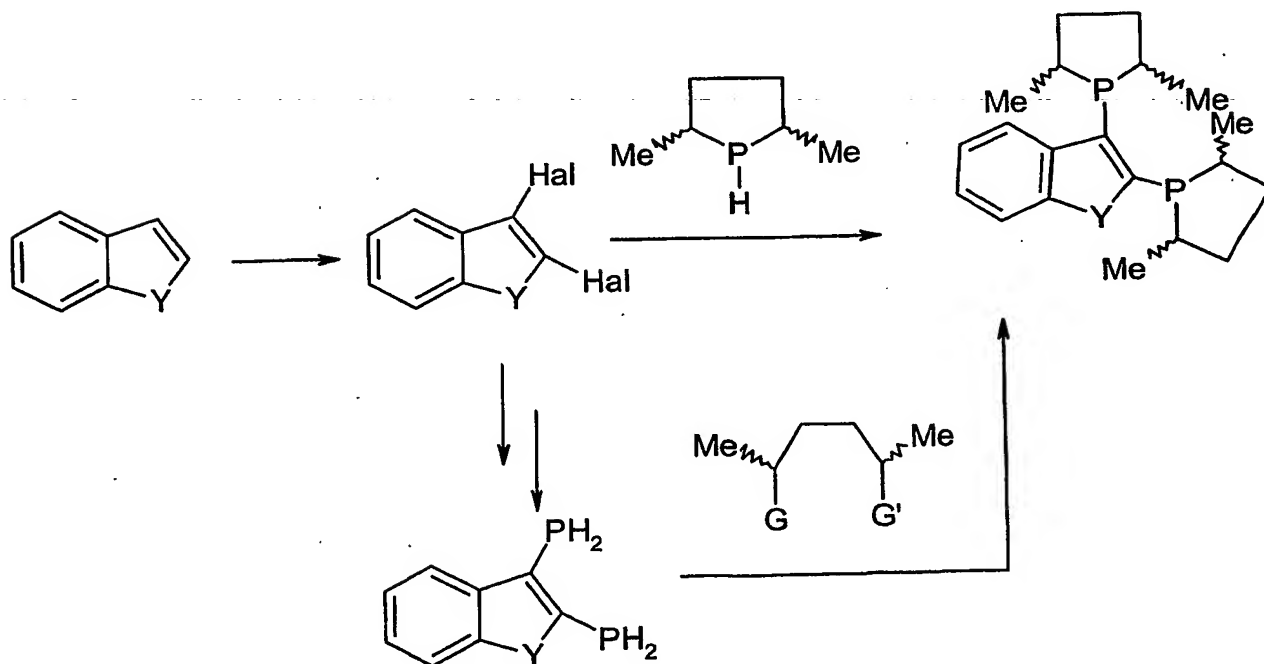
In alternativa il dialogeno eteroarene può essere fatto reagire con trietilfosfito per ottenere il corrispondente bis-dietossifosforil-eteroarene, che successivamente viene ridotto con idruro di litio alluminio a bis-difosfinoeteroarene. Quest'ultimo, infine viene fatto reagire con agenti alchilanti bifunzionali derivati dall'esandiolo, quali ad es. i bis-metansolfonati, i bis-toluensolfonati ovvero con solfati ciclici, per ottenere il prodotto desiderato. In particolare, per ottenere un legando fosfolanico in una specifica forma enantiomerica, è necessario che i reattivi impiegati abbiano i due stereocentri con la medesima configurazione

assoluta.

Schema 1



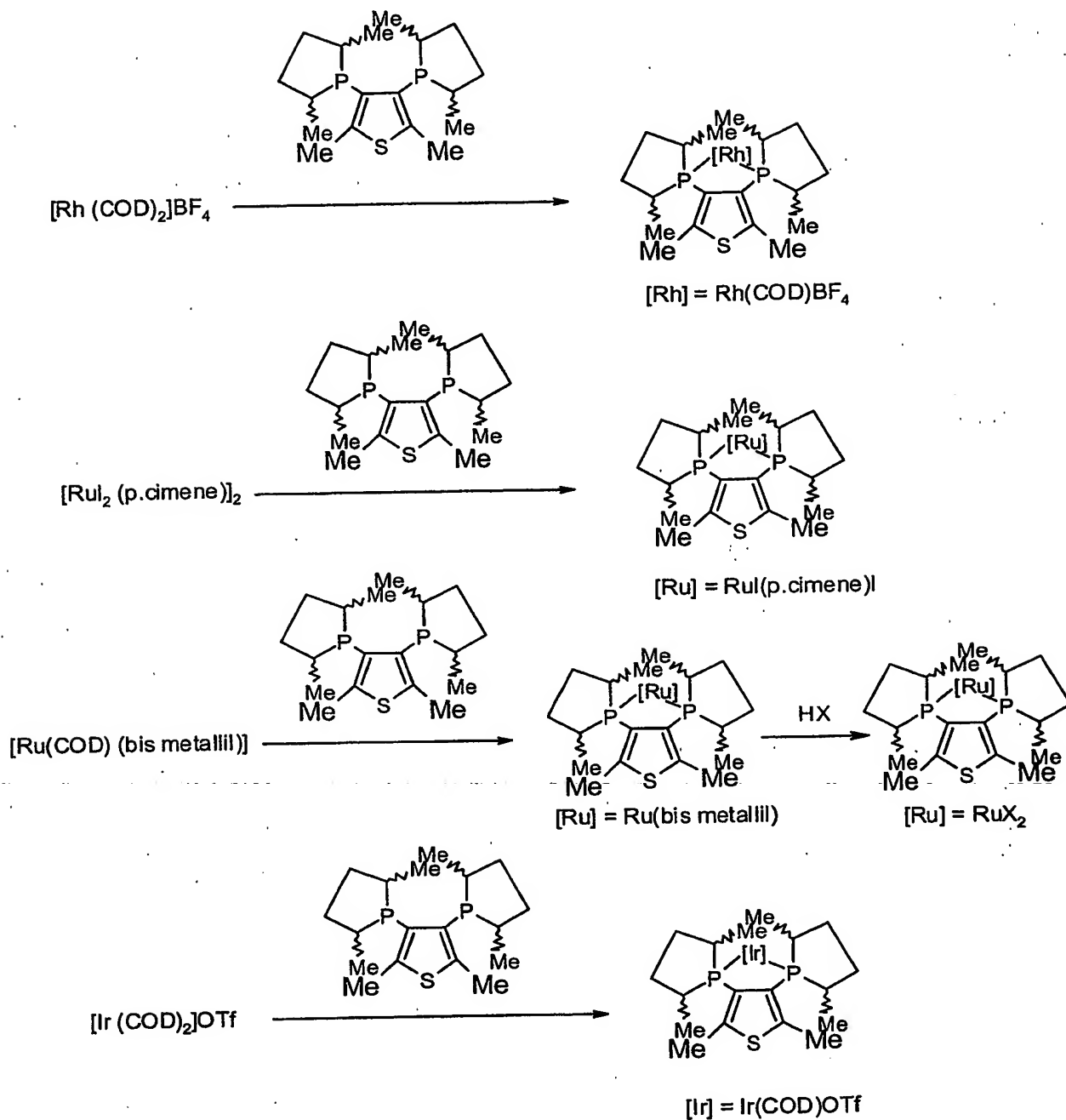
Schema 1'



La preparazione dei catalizzatori di formula (I) viene condotta impiegando i legandi fosfolanici di formula (IA), secondo metodologie note all'esperto del ramo [cfr. ad esempio T.G. Schenck et al., Inorg.Chem.24, 2334 (1985); K. Mashima et al., J.Org. Chem, 59, 3064(1994)].

Si riportano qui di seguito nello Schema 2, a titolo puramente esemplificativo, gli schemi sintetici di alcuni catalizzatori di formula (I) secondo la presente invenzione.

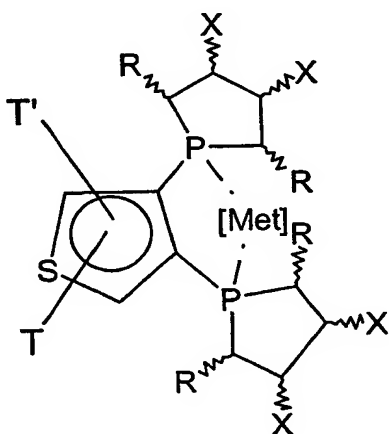
Schema 2



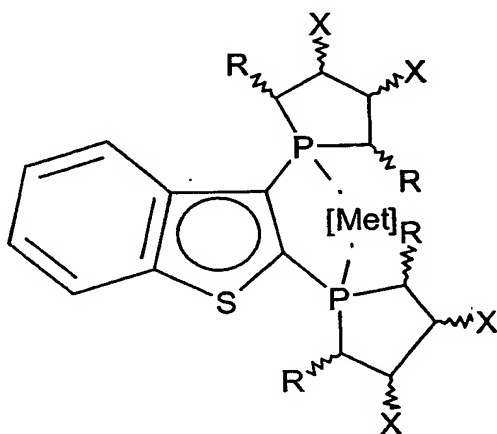
I catalizzatori oggetto della presente invenzione sono stati vantaggiosamente applicati in reazioni regio-, chemo- e stereoselettive ed in particolare in reazioni enantioselettive di idrogenazione di gruppi.

C=C, C=O, C=N, di isomerizzazione di enammine, di formazione di legami C-C, quali ad es. la reazione di Heck, la reazione di Diels-Alder, la sostituzione alilica e la condensazione alcolica.

Tra i catalizzatori metallici a base di Rh, Ru, Ir, Pd, Pt, Re, Ni o Cu, di formula generale (I), sono selezionati preferenzialmente quelli contenenti un anello tiofenico o benzotiofenico rispettivamente di formula generale (V) e (VI).



(V)

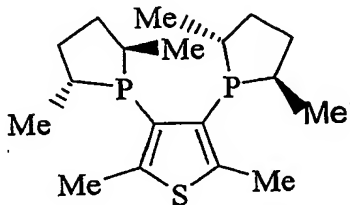


(VI)

Ulteriormente preferiti i catalizzatori metallici di formula (V) e (VI) dove T e T' sono entrambi idrogeno o entrambi metile, dove R sia diverso da idrogeno ed i due stereocentri presenti in posizione 2' e 5' degli anelli fosfolanici abbiano tra di loro la medesima configurazione assoluta e dove i due stereocentri in posizione 3' e 4' degli anelli fosfolanici, se presenti, abbiano tra di loro la medesima configurazione assoluta.

Ad illustrare la presente invenzione valgono i seguenti esempi non limitativi.

Esempio 1. Sintesi di (R,R) 2,5 -dimetil-[3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-tiofene



Stadio a : sintesi del 2,5-dimetil-3,4-diiodo-tiofene

In un pallone da 2 L a quattro colli, munito di agitatore meccanico, termometro e refrigerante, vengono introdotti 80 mL di H₂O, 20 g di NaIO₃, 26 g di I₂, 7 mL di AcOH, 60 g di 3-iodo-2,5-dimetiltiofene sciolti in 600 mL di AcOEt e 6 mL di H₂SO₄.

La soluzione viene portata a ca. 77 °C e lasciata in agitazione per 18 ore.

La soluzione viene, quindi, lavata con due porzioni di soluzione salina satura da 300 mL, con due porzioni di soluzione di spegnimento dell'ossidante (H₂O 100 mL, Na₂S₂O₃ 5 g, NaOH 5 g) da 300 mL, con una porzione di una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ da 300 mL ed ancora con una porzione di soluzione salina da 300 mL.

La fase organica viene evaporata, recuperando un residuo solido colorato di rosso. Il solido viene quindi lavato con due porzioni di MeOH da 80 mL, ottenendo con questa procedura 75 g di prodotto 2,5-dimetil-3,4-diiodo-tiofene (resa 82 %).

Stadio b: sintesi del 2,5-dimetil-3,4 bis (dietossifosforil)-tiofene

In un pallone da 500 mL a quattro colli, munito di agitatore magnetico, termometro, imbuto di gocciolamento ed apparato di distillazione, vengono introdotti sotto atmosfera di azoto 9,86 g di palladio acetato e



200 mL di $P(OEt)_3$.

Alla soluzione, portata a 140 °C, vengono aggiunti per gocciolamento, in circa 2 ore, 40 g di 2,5-dimetil-3,4-diiodo-tiofene sciolti in 150 mL di $P(OEt)_3$.

La soluzione viene lasciata in agitazione a 140 °C per altre 3 ore e quindi viene evaporato il solvente tramite pompa meccanica (46-105 °C; 4 mmHg).

Il residuo oleoso recuperato viene estratto con 5 porzioni di eptano da 100 mL, gli estratti riuniti ed evaporati. Si ottiene, un olio che viene ulteriormente purificato tramite cromatografia su gel di silice (eluente $AcOEt/EtOH$ 9/1). Si recuperano, in questo modo, 20 g di 2,5-dimetil-3,4 bis (dietossifosforil)-tiofene (resa 48 %). Un campione è stato purificato mediante distillazione [p.eb. = 170-175°C/ 3 torr(4 mbar)].

1H -NMR: 4.15 ppm (m, 8H); 2.6 ppm (d , 6H); 1.3 ppm (t , 12H).

^{31}P -NMR: 12.5 ppm

Il prodotto puro è un solido incolore che cristallizza da pentano

Stadio c: sintesi di 2,5-dimetil-3,4-bis(difosfino)-tiofene

In un pallone da 250 mL a quattro colli, munito di agitatore magnetico, termometro, imbuto di gocciolamento, vengono introdotti sotto atmosfera di azoto 3,6 g di $LiAlH_4$ e 80 mL di THF.

La soluzione viene portata a -60 °C e vengono aggiunti tramite siringa 11,2 mL di $(CH_3)_3SiCl$. La sospensione viene quindi lasciata in agitazione per 2 ore a temperatura ambiente.

Si raffredda nuovamente la miscela a -60 °C, vi vengono gocciolati, in 20 minuti circa, 5,6 g di 2,5-dimetil-3,4 bis (dietossifosforil)-tiofene sciolti

in 20 mL di THF e si lascia in agitazione a temperatura ambiente per 3 ore.

Si aggiungono, quindi, alla miscela nell'ordine 3,6 mL di H₂O, 3,6 mL di NaOH 15 % e ancora 10,8 mL di H₂O e si lascia in agitazione fino a formazione di un precipitato filtrabile.

Si filtra, si lava il precipitato con quattro porzioni di THF da 20 mL e si evapora il solvente.

Il residuo viene ripreso con 50 mL di toluene e lavato con due porzioni di H₂O da 20 mL. La fase organica viene filtrata su dicelite ed evaporata, ottenendo con questa procedura 2,5 g di 2,5-dimetil-3,4-bis(difosfino)-tiofene grezzo (resa > 90 %). Un campione di prodotto è stato purificato mediante distillazione [p.eb. 70-75°C/5 torr (6.7 mbar)].

¹H-NMR: 4.2 ppm (t, 2H); 3.2 ppm (t, 2H); 2.5 ppm (s, 6H).

³¹P-NMR: -155 ppm.

Il prodotto puro è un liquido incolore.

Stadio d: sintesi di (R,R) 2,5 -dimetil-[3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-tiofene)

In un pallone da 250 mL a quattro colli, munito di agitatore magnetico, termometro, imbuto di gocciolamento, vengono introdotti sotto atmosfera di azoto 0,47 g di 2,5-dimetil-3,4-bis(difosfino)-tiofene, 0,96 g di (S,S) 4,7-dimetil-[1,3,2]diossatiepano-2,2-diossido e 30 mL di THF.

La soluzione viene portata a 10 °C e vengono aggiunti in ca. 40 minuti tramite siringa 7,5 mL di nBuLi (1,7M); la miscela si lascia quindi in agitazione per 60 minuti a 10°C e successivamente vi si aggiungono 2,5 mL di metanolo. La soluzione viene filtrata, evaporata ed estratta con tre

porzioni di eptano da 20 mL. La fasi organiche vengono riunite, filtrate, evaporate, ed il residuo lavato con due porzioni di MeOH da 3 mL.

Con questa procedura vengono recuperati 0,46 g di (R,R) 2,5 -dimetil-[3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-tiofene (resa 50 %).

$^1\text{H-NMR}$: 0.94 ppm (m, 6H, $-\text{CH}_3$); 1.17 ppm (m, 6H, $-\text{CH}_3$); 1.25-1.55 ppm (m, 4H);

2.0-2.2 ppm (m, 4H); 2.46 ppm (s, 6H, $-\text{CH}_3$); 2.4 -2.6 ppm (m, 2H); 3.0-3.1 ppm (m, 2H).

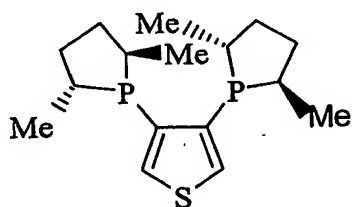
$^{31}\text{P-NMR}$: 4.1 ppm (s).

Massa (M^+): 340

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +54.2$ ($c=1$, cloroformio)

potenziale redox (E°): 0.1 V

Esempio 2. Sintesi di (R,R) [3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-tiofene



Stadio a : sintesi del 3,4-dibromo-tiofene

Br_2 (23.5 mL) viene gocciolato in una soluzione di tiofene (31,6 g) in CHCl_3 (38 mL) alla temperatura di 0 °C sotto agitazione, nell'arco di 1h e 30'. Ulteriore Br_2 (10 mL) viene aggiunto a temperatura ambiente. La miscela viene scaldata a riflusso per 3h e 30' e quindi NaOH 2N (57 mL) viene aggiunta con cautela e il riscaldamento prolungato per altri 30'. La miscela è stata trasferita in un becker e fatta raffreddare a temperatura

ambiente. Il solido è stato raccolto per filtrazione e lavato abbondantemente con acqua. Dopo cristallizzazione da CHCl_3 sono stati ottenuti 134,6 g di 2,3,4,5-tetrabromotiofene che vengono lentamente aggiunti a porzioni ad una miscela, sotto agitazione a 50 °C, di 400 mL di H_2O , 107 g di zinco in polvere e 600 mL di AcOH . La soluzione è stata lasciata sotto agitazione alla temperatura di circa 60 °C per 45' e a temperatura ambiente per 12 h. La soluzione è stata diluita con acqua ed estratta con CH_2Cl_2 ; la fase organica è stata lavata con una soluzione satura di NaHCO_3 , con H_2O e quindi anidrificata su Na_2SO_4 . Il solvente è stato evaporato e il residuo è stato distillato a pressione ridotta [p.eb. 104-107 °C, 22.5 torr (30 mbar)] a dare il 3,4-dibromo-tiofene (53,5 g) (Resa 54 %)

Stadio b : sintesi del 3,4-bis(dietossifosforil)-tiofene

Una sospensione di PdCl_2 (0,15 g) in 3,4-dibromo-tiofene (2,0 g) viene portata alla temperatura di 115 °C e $\text{P}(\text{OEt})_3$ (3,3 g) viene quindi gocciolato sotto agitazione, in atmosfera inerte, portando la temperatura del bagno a 130°C. Terminato il gocciolamento, la soluzione giallo limpido viene scaldata a 160 °C per 1h e 30'. La miscela viene diluita con CH_2Cl_2 , lavata due volte con acqua, anidrificata, ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il residuo è stato cromatografato su gel di silice per cromatografia flash (AcOEt). Le frazioni di coda (R_f : 0.15) vengono riunite, private del solvente a pressione ridotta a dare un olio che viene distillato sotto vuoto in apparecchiatura a bolle [p.eb. = 210 °C/ 0.5 torr (0.73 mbar)] a dare il 3,4-bis(dietossifosforil)-tiofene (1.3 g) come olio giallino che solidifica a bassa temperatura (Resa : 54 %)



m.p.: 28-30 °C; $^1\text{H-NMR}$: 1.2 ppm (m, 12H); 4.1 ppm (m, 8H); 8.1 ppm (m, 2H);

$^{31}\text{P-NMR}$: 11 ppm(s);

$^{13}\text{C-NMR}$: 16 ppm (CH_3); 62 ppm (CH_2);

Massa (M^+): 356.

Stadio c: sintesi del 3,4-bis(difosfino)-tiofene

Trimetilclorosilano (0,94 mL) viene aggiunto in atmosfera inerte ad una sospensione di LiAlH_4 in THF (7,4 mL, 1M) alla temperatura di -78 °C e si lascia sotto agitazione per 2h a temperatura ambiente. Si porta quindi la soluzione alla temperatura di -60 °C e vi si gocciola una soluzione del 3,4-dietilfosfonato (0,44 g) in THF (7,4 mL) e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 2h. Si spegne la reazione con MeOH (2,5 mL), raffreddando con un bagno di ghiaccio. Si evapora il solvente a pressione ridotta e si lava il solido grigio ottenuto con CH_2Cl_2 degasato (circa 15 mL). Per evaporazione del solvente si ottiene un residuo giallastro che viene distillato in bolla sotto vuoto [p.eb. = 80-90°C/ 0.2 torr (0.27 mbar) scartando alcune teste bassobollenti (p.eb. = 50°C); si ottiene 3,4-bis(difosfino)-tiofene come olio incolore che viene conservato sotto argon a -10 °C.

TLC: R_f = 0.5 (esano);

$^1\text{H-NMR}$: 3.6-4.2 ppm (d, 4H); 7.5 ppm (m, 2H);

$^{31}\text{P-NMR}$: -148 ppm.(s)

Stadio d: sintesi di (R,R) 3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)-tiofene

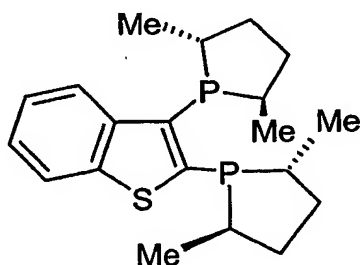
In un pallone a 3 colli munito di agitatore magnetico, vengono introdotti sotto atmosfera di azoto 20,3 mg di 3,4-bis(difosfino)-tiofene, 50 mg di

(S,S) 4,7-dimetil-[1,3,2]dioxasiepano-2,2-diossido e 4 mL di THF. La soluzione viene portata a 10 °C e vengono aggiunti in ca. 15 minuti tramite siringa 0,38 mL di nBuLi (1,6M); la miscela si lascia quindi in agitazione per tutta la notte. Si spegne quindi la reazione con 1mL MeOH; dopo evaporazione del solvente, il residuo viene lavato con due porzioni di MeOH, il solvente viene nuovamente evaporato e il solido ottenuto viene lavato con 10 mL di CH₂Cl₂. Il residuo oleoso, recuperato per evaporazione del solvente a pressione ridotta, viene cromatografato su gel di silice (CH₂Cl₂-EtOH). Si ottengono 30 mg di (R,R) 3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)-tiofene.

¹H-NMR: 0.75 ppm (m, 6H, -CH₃); 1.22 ppm (m, 6H, -CH₃); 1.20-1.35 ppm (m, 4H) 1.8-2.1 ppm (m, 4H); 3.4 ppm (m, 2H); 7.5 ppm (m, 2H aromatici);

³¹P-NMR: 13.1 ppm (s).

Esempio 3. Sintesi di (R,R) [3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-benzo[b]tiofene



Stadio a: sintesi del 2,3-dibromo-benzo[b]tiofene

Una soluzione di Br₂ (21,1 mL) in CHCl₃ (65 mL) è stata gocciolata in una soluzione di benzo[b]tiofene (26,4 g) in CHCl₃ (120 mL) sotto agitazione alla temperatura di 0 °C. L'andamento della reazione è stato controllato in TLC (esano) fino alla scomparsa del prodotto di partenza :

Rf(tianaftene) : 0.33 Rf (2,3-dibromobenzotiofene) : 0.5. La miscela è stata quindi versata in NaOH acquosa; la fase organica è stata separata, lavata due volte con una soluzione di NaOH al 10% e una volta con acqua e quindi anidrificata su Na₂SO₄. Il solvente è stato evaporato a dare il 2,3-dibromo-benzo[b]tiofene come solido bianco (52 g)(resa 90%).

Stadio b: sintesi del 2,3-bis(dietossifosforil)-benzo[b]tiofene

Una sospensione di PdCl₂ (0,15 g) in 2,3-dibromotianaftene (2,4 g) viene portata alla temperatura di 115 °C e P(OEt)₃ (3,3 g) viene quindi gocciolato, sotto agitazione e in atmosfera inerte. Terminato il gocciolamento, la soluzione rossa viene portata a 160 °C. Dopo 1h e 30' la miscela viene diluita con CH₂Cl₂ , lavata due volte con acqua e anidrificata. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta a dare un residuo che è stato cromatografato su gel di silice per cromatografia flash (AcOEt) a dare il 2,3-bis(dietossifosforil)-benzo[b]tiofene (1,6 g) (resa : 60 %).

m.p. : 67 °C;

¹H-NMR : 1.4 ppm (m, 12H); 4.2 ppm (m, 8H); 7.4 ppm (m, 2H); 7.85 ppm (m, 1H); 8.5 ppm (m, 1H);

³¹P-NMR : 9.0 ppm; 9.6 ppm

Stadio c: sintesi del 2,3-bis(fosfino)-benzo[b]tiofene

Trimetilclorosilano (0,94 mL) viene aggiunto in atmosfera inerte ad una sospensione di LiAlH₄ in THF (7,43 mL, 1M) alla temperatura di -78 °C e si lascia sotto agitazione per 2h a temperatura ambiente. Si porta quindi la soluzione alla temperatura di -60 °C e vi si gocciola una soluzione del

3,4-dietilfosfonato (0,5 g) in THF (7,43 mL) e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 2h. Si spegne la reazione con MeOH (2,5 mL), raffreddando con un bagno di ghiaccio.

Si evapora il solvente a pressione ridotta e si lava il solido grigio ottenuto con CH₂Cl₂ degasato (circa 15 mL). Per evaporazione del solvente si ottiene un olio giallastro che viene cromatografato su gel di silice in atmosfera inerte (R_f : 0.6, esano). Il 2,3-bis(fosfino)-benzo[b]tiofene ottenuto come solido, dopo evaporazione del solvente, viene conservato sotto argon a -20 °C.

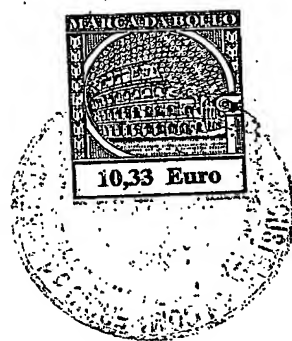
¹H-NMR : 3.6 ppm (s, 2H-P); 4.7 ppm (s, 2H-P); 7.4 ppm (m, 2H); 7.9 ppm (m, 2H);

³¹P-NMR : -162.6 ppm

Stadio d: sintesi di (R,R) 3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)-benzo[b]tiofene

Una soluzione 1,6 M in esano di BuLi (0.12 mL) viene gocciolata in una soluzione della difosfina (18 mg) in THF (1,6 mL) e la soluzione (arancione) è stata lasciata sotto agitazione per 1h e 30'. Si sono quindi gocciolati 33,2 mg di solfato ciclico del (2S,5S)-esandiolo sciolti in 2 ml di THF e la soluzione è diventata giallo pallido. Si è lasciato sotto agitazione per 2h. Una soluzione 1,6 M in n.esano di BuLi (0.13 mL) viene gocciolata per effettuare la chiusura dell'anello fosfolanico e la soluzione diventa nuovamente arancione.

Dopo averla lasciata sotto agitazione per 2h, si è controllata in TLC (esano) la scomparsa del prodotto di partenza e in TLC (AcOEt) la scomparsa del solfato ciclico. Si è lasciata la miscela sotto agitazione per tutta la notte in atmosfera inerte, quindi si è spenta la reazione con



MeOH (0,5 mL) ed il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il solido è stato lavato con CH_2Cl_2 degasato e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta. Si è ottenuto un solido che è stato cromatografato su gel di silice (EtOH). Evaporando il solvente si è ottenuto il prodotto come solido giallino.

p.f.: 174 °C

$^1\text{H-NMR}$: 0.75 ppm (m, 6H, $-\text{CH}_3$); 1.22 ppm (m, 6H, $-\text{CH}_3$); 1.20-1.35 ppm (m, 4H);

1.8-2.1 ppm (m, 4H); 3.7 (m, 4H); 7.3 ppm (m, 4H aromatici).

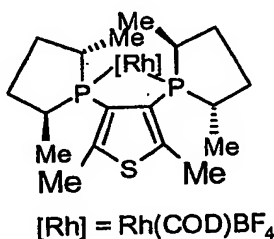
$^{31}\text{P-NMR}$: -8.55 ppm (s).

Massa (M^+): 362

$[\alpha]_D^{25} +24.8$ ($c= 1.39$, cloruro di metilene)

potenziale redox (E°): P_1 0.4 V; P_2 0.65 V

Esempio 4. Preparazione del complesso $\{\text{Rh}(\text{COD}) (\text{R,R})$ 2,5–dimetil-[3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-tiofene $\}\text{BF}_4$

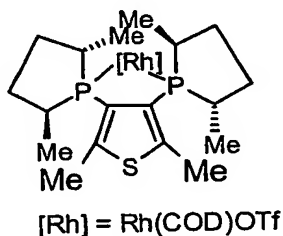


Una miscela di 96,7 mg di $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ preparato secondo Inorg.Chem. 24, 2334 (1985) e 90 mg di (R,R) 2,5 –dimetil-[3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-tiofene, preparato secondo l'esempio 1, in 10 mL di metilene cloruro degasato è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 2h. La miscela è stata addizionata di 5 mL di THF degasato e lentamente di 10 mL di esano degasato, successivamente

concentrata fino ad inizio di cristallizzazione e quindi mantenuta a -20°C per una notte. Il solido di color rosso scuro, viene filtrato, lavato due volte con 3 mL di esano ed infine essiccato sotto vuoto. Si sono ottenuti 32,5 mg di catalizzatore. Ulteriori 120 mg, di purezza chimica paragonabile, sulla base degli spettri NMR, sono stati recuperati per concentrazione dalle acque madri.

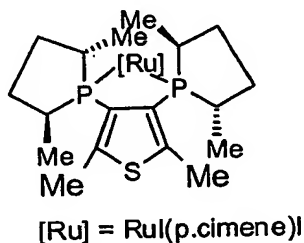
^{31}P -NMR: 51 ppm (d, $J = 160.5$ Hz).

Esempio 5. Preparazione del complesso $\{\text{Rh}(\text{COD}) (\text{R,R}) 2,5\text{-dimetil-}[3,4 \text{ bis}(2',5'\text{-dimetilfosfolanil})]\text{-tiofene}\}$ OTf



Una miscela di 108,9 mg di $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{OTf}$, preparato secondo Inorg.Chem. 24, 2334 (1985) e 88 mg di (R,R) 2,5 -dimetil-[3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-tiofene, preparato secondo l'esempio 1, in 10 mL di metilene cloruro degasato è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 2h. La miscela è stata concentrata fino a ca. il 40% del volume iniziale, addizionata di 6 mL di THF degasato e di 4 mL di esano degasato, fino ad inizio di cristallizzazione e quindi mantenuta a $-5/-10^{\circ}\text{C}$ per 30'. Il solido di color rosso arancio, viene filtrato, lavato tre volte con 4 mL di esano ed infine essiccato sotto vuoto. Si sono ottenuti ca. 100 mg di catalizzatore.

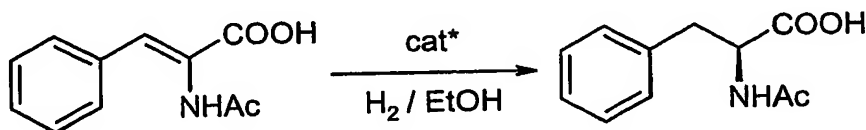
Esempio 6. Preparazione del complesso {Ru I(p.cimene) (R,R) 2,5 – dimetil-[3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-tiofene} I



In un pallone da 100 mL a quattro colli, munito di refrigerante, valvola per l'azoto ed agitazione magnetica vengono introdotti sotto flusso di azoto 144 mg di $[RuI_2(pCym)]_2$ e 100 mg di (R,R) 2,5 – dimetil-[3,4 bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-tiofene, preparato secondo l'esempio 1. Si aggiungono 25 mL di CH_2Cl_2 e 9 mL di MeOH degasati e si porta la soluzione a ricadere per due ore. Il solvente viene evaporato recuperando come residuo il catalizzatore come solido cristallino rosso scuro.

^{31}P -NMR: 79.3 ppm (d, $J = 45.8$ Hz); 59,9 ppm (d, $J = 45.8$ Hz).

Esempio 7. Idrogenazione dell'acido N-acetammido cinnamico: confronto attività catalitica {Rh(COD) (R,R) 2,5–dimetil-[3,4-bis(2',5'-dimetilfosfolanil)]-tiofene}OTf vs. {Rh(COD)[1,2-bis((2R,5R)-2,5-dimetilfosfolano)-benzene]}OTf



Prova a

Si sciolgono, sotto atmosfera di azoto, 1,23 g (5,99 mmoli) di acido N-acetammido cinnamico in 100 mL di EtOH degasato e si pesano, sotto azoto, 8,39 mg (0,012 mmoli) di catalizzatore preparato secondo

l'esempio 5.

Si carica la miscela in un' autoclave da 250 mL sotto atmosfera di Ar; si effettuano 3 cicli di lavaggio con Ar, quindi, dopo aver raffreddato l'autoclave a $0 \pm 2^\circ\text{C}$, si eseguono tre cicli di lavaggio con H_2 e si pressurizza a 2 bar.

La cinetica di reazione viene misurata effettuando prelievi ogni 30'. I dati sono riportati nella seguente tabella:

t (h)	Conv. (%)
0.5	94
1	99,5



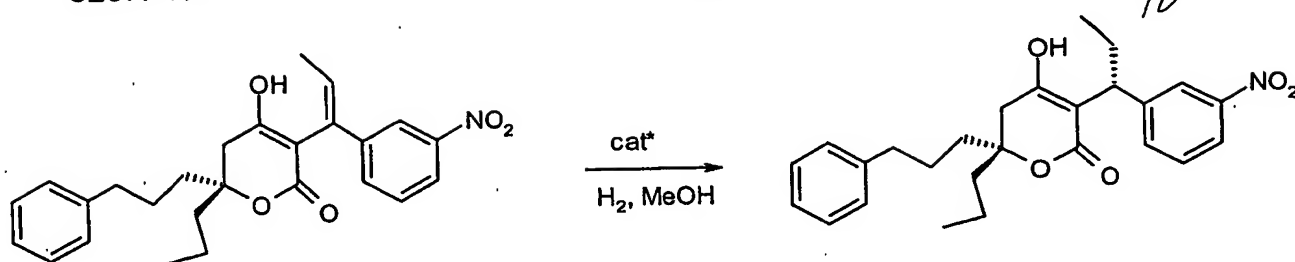
L'eccesso enantiomerico del prodotto ottenuto, N-acetilfenilalanina, risulta pari a 98,9%.

Prova b

Seguendo la stessa procedura sperimentale descritta per la precedente prova, ma utilizzando come catalizzatore $\{\text{Rh}(\text{COD})[1,2\text{-bis}((2\text{R},5\text{R})\text{-}2,5\text{-dimetilfosfolano})\text{-benzene}]\text{OTf}$ (8 mg; 0,012 mmoli) si ottengono i seguenti risultati cinetici:

t (h)	Conv. (%)
0,5	59
1	95,6
1,5	99,7

Esempio 8. Idrogenazione del [6(R)]5,6-diidro-4-idrossi-3-[(Z)-1-(3-nitrofenil) propenil]-6-[1-(2-fenil)etil]-6-propil-2H-piran-2-one



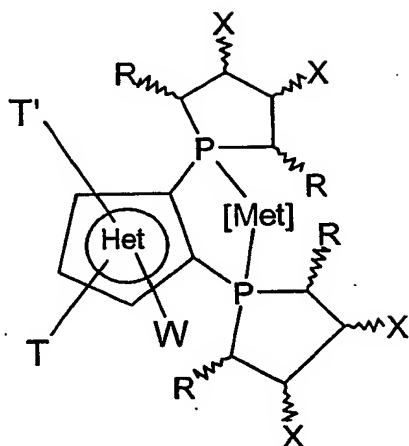
Si sciolgono, sotto atmosfera di azoto, 0,8 g (1,9 mmoli) di [6(R)]5,6-diidro-4-idrossi-3-[(Z)-1-(3-nitrofenil)propenil]-6-[1-(2-fenil)etil]-6-propil-2H-piran-2-one in 100 mL di MeOH degasato e si pesano sotto azoto 14 mg (0.019 mmoli) di catalizzatore preparato secondo l'esempio 5

Si carica la miscela in un'autoclave da 250 mL sotto atmosfera di Ar. Si effettuano, quindi, 3 cicli di lavaggio con Ar, tre cicli di lavaggio con H₂ e quindi si pressurizza l'autoclave a 5 bar.

Si tiene in agitazione a temperatura ambiente per 20 ore. Con questa procedura si ottiene una conversione 100 % ed un eccesso diastereoisomerico del [3 (R),6(R)]5,6-diidro-4-idrossi-3[1-(3-nitrofenil)propil]-6-[1-(2-fenil)etil]-6-propil-2H-piran-2-one risultante pari a 91 %.

RIVENDICAZIONI

Catalizzatori metallici di formula (I)



(I)

dove:

[Met] è un metallo scelto tra quelli del gruppo Ru, Rh, Ir, Pt, Pd, Ni, Re, Cu, avente stato di ossidazione n, dove n è 0, +1, + 2 o +3, e contenente eventuali co-legandi ancillari per completare il suo stato di valenza;



rappresenta un eterociclo pentatomico aromatico, contenente almeno un eteroatomo scelto tra ossigeno, zolfo e azoto;

T e T' uguali o diversi tra loro sono scelti tra idrogeno, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, idrossialchile, alcossialchile, fenile, alchilfenile, naftile, alcossifenile, dialchilamminofenile, carbossifenile, carbalcossifenile, ovvero T e T' presi insieme costituiscono un anello carbociclico aromatico eventualmente sostituito da uno o più gruppi

alchile, idrossi, alcossi, dialchilammino, carbossi, carbalcossi o solfonico;

W è un sostituyente presente solo quando l'eteroatomo è azoto ed è scelto tra H, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, alcossialchile, fenile, alchilfenile, naftile, alcossifenile, dialchilamminofenile, carbossifenile, carbalcossifenile;

R è scelto tra idrogeno, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, idrossialchile, alcossialchile, fenile, alchilfenile;

X è scelto tra H, alchile C1-C10 lineare, ciclico o ramificato, idrossi, alcossi, benzilossi, acilossi, O-tetraidropiranile, O-tetraidrofuranile, ovvero dove i due sostituenti X presi insieme a m atomi di carbonio ad essi legati, con $m = 1, 2$ o 3 , formano un anello carbociclico a complessivi 5-7 atomi o un anello eterociclico saturo a 5-7 atomi.

2. Catalizzatori secondo la rivendicazione 1 caratterizzati dal fatto che sono in forma racema.

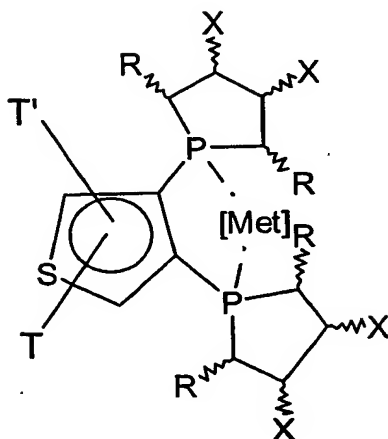
3. Catalizzatori secondo la rivendicazione 1 caratterizzati dal fatto che sono in forma meso.

4. Catalizzatori secondo la rivendicazione 1 caratterizzati dal fatto che sono in forma enantiomericamente arricchita di configurazione R o S con la limitazione, che:

a) gli atomi di carbonio nelle posizioni 2' e 5' degli anelli fosfolanici possiedano la medesima configurazione assoluta tra di loro;

b) gli atomi di carbonio nelle posizioni 3' e 4' degli anelli fosfolanici possiedano la medesima configurazione assoluta tra di loro.

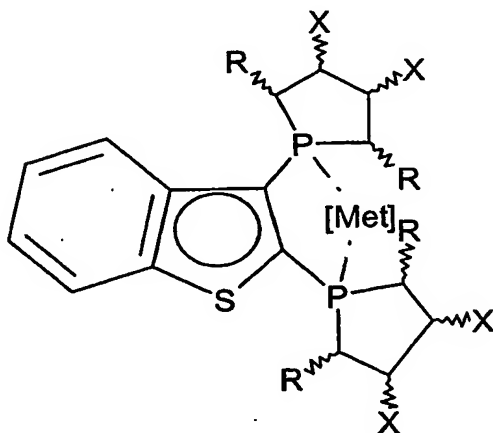
5. Catalizzatori, secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, di formula (V)



(V)

in cui T, T', R, X e [Met] hanno i significati sopra indicati.

6. Catalizzatori, secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, di formula (VI)



(VI)

in cui R, X e [Met] hanno i significati sopra indicati.

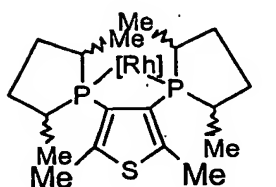
7. Catalizzatori secondo la rivendicazione 5 caratterizzati dal fatto che T



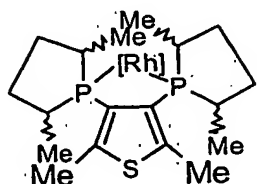
e T' sono entrambi H o entrambi metile.

8. Catalizzatori secondo la rivendicazione 5 scelti nel gruppo costituito

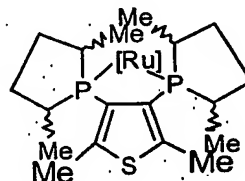
da:



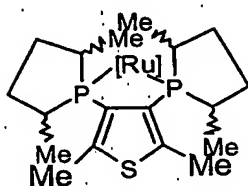
[Rh] = Rh(COD)BF₄



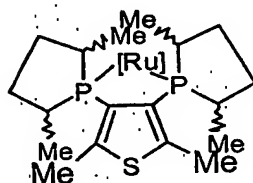
[Rh] = Rh(COD)OTf



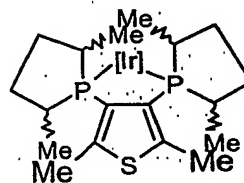
[Ru] = Ru(p.cimene)I



[Ru] = Ru(bis metalliI)



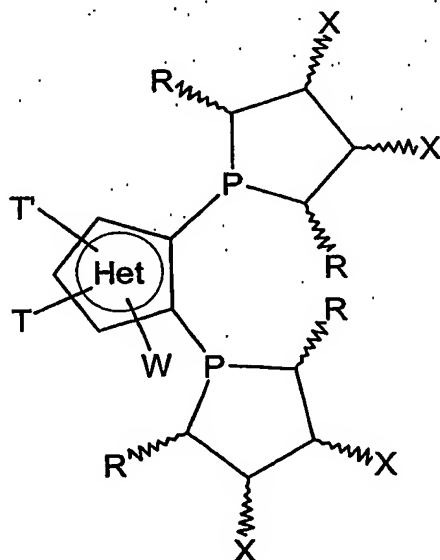
[Ru] = RuX₂



[Ir] = Ir(COD)OTf

dove i due stereocentri in posizione 2' e 5' degli anelli fosfolanici hanno entrambi configurazione assoluta (R) o entrambi configurazione assoluta (S).

9. Legandi a struttura orto bis(1-fosfolanil)eteroarenica di formula (IA)



(IA)

in cui



rappresenta un eterociclo pentatomico aromatico, contenente almeno un eteroatomo scelto tra ossigeno, zolfo e azoto;

T e T' uguali o diversi tra loro sono scelti tra idrogeno, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, idrossialchile, alcossialchile, fenile, alchilfenile, naftile, alcossifenile, dialchilamminofenile, carbossifenile, carbalcossifenile, ovvero T e T' presi insieme costituiscono un anello carbociclico aromatico eventualmente sostituito da uno o più gruppi alchile, idrossi, alcossi, dialchilammino, carbossi, carbalcossi o solfonico;

W è un sostituyente presente solo quando l'eteroatomo è azoto ed è scelto tra H, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, alcossialchile, fenile, alchilfenile, naftile, alcossifenile, dialchilamminofenile, carbossifenile, carbalcossifenile;

R è scelto tra idrogeno, alchile C1-10 lineare, ciclico o ramificato, idrossialchile, alcossialchile, fenile, alchilfenile;

X è scelto tra H, alchile C1-C10 lineare, ciclico o ramificato, idrossi, alcossi, benzilossi, acilossi, O-tetraidropiranile, O-tetraidrofuranile, ovvero dove i due sostituenti X presi insieme a m atomi di carbonio ad essi legati, con $m = 1, 2$ o 3 , formano un anello carbociclico a complessivi 5-7 atomi o un anello eterociclico saturo a 5-7 atomi.

10. Legandi secondo la rivendicazione 9, caratterizzati dal fatto che sono in forma racema.

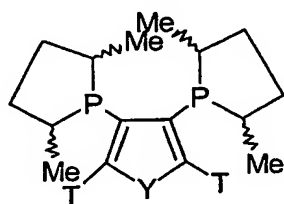
11. Legandi secondo la rivendicazione 9, caratterizzati dal fatto che sono in forma meso.

12. Legandi secondo la rivendicazione 9 caratterizzati dal fatto che sono in forma enantiomericamente arricchita di configurazione R o S con la limitazione, che:

a) gli atomi di carbonio nelle posizioni 2' e 5' degli anelli fosfolanici possiedano la medesima configurazione assoluta tra di loro;

b) gli atomi di carbonio nelle posizioni 3' e 4' degli anelli fosfolanici possiedano la medesima configurazione assoluta tra di loro.

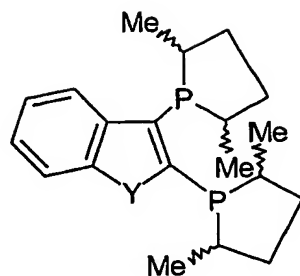
13. Legandi secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 9-12, caratterizzati dal fatto che presentano la seguente formula (II)



(II)

e in cui Y è scelto tra O, S e N(W), T e W sono scelti tra idrogeno e metile e dove gli atomi di carbonio in posizione 2' e 5' degli anelli fosfolanici hanno entrambi configurazione assoluta (R) o entrambi configurazione assoluta (S).

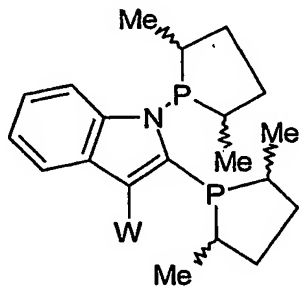
14. Legandi secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 9-12, caratterizzati dal fatto che presentano la seguente formula (III).



(III)

in cui Y è scelto tra O, S e N(W), T e W sono scelti tra idrogeno e metile e dove gli atomi di carbonio in posizione 2' e 5' degli anelli fosfolanici hanno entrambi configurazione assoluta (R) o entrambi configurazione assoluta (S).

15. Legandi secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 9-12, caratterizzati dal fatto che presentano la seguente formula (IV).



(IV)



e in cui W è scelto tra idrogeno e metile e dove gli atomi di carbonio in posizione 2' e 5' degli anelli fosfolanici hanno entrambi configurazione assoluta (R) o entrambi configurazione assoluta (S).

16. Processo di preparazione dei catalizzatori secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, comprendente la reazione di [Met] in cui [Met] ha i significati suddetti con i legandi secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 9-15.

17. Uso dei catalizzatori secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8 in

sintesi chemoselettive.

18. Uso dei catalizzatori secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8 in sintesi regioselettive.

19. Uso dei catalizzatori secondo le rivendicazioni 1, 4 o 8 in sintesi stereoselettive.

20. Uso secondo la rivendicazione 19 in cui dette sintesi stereoselettive sono scelte nel gruppo costituito da idrogenazione di gruppi $C=C$, $C=O$, $C=N$, di isomerizzazione di enammine e di formazione di legami $C-C$,

21. Uso secondo la rivendicazione 20 in cui dette reazioni di formazione $C-C$ sono scelte nel gruppo costituito da reazione di Heck, reazione di Diels-Alder, sostituzione alilica e condensazione aldolica.

(ASE/pd)

ASE

Milano, Il 1 Marzo 2002

p. CHEMI S.p.A.

il Mandatario



Dr.ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.